

**Zur Bedeutung des
Thyrotropin-(TSH)-Neugeborenenenscreening
(Filterpapiermethode) für die Beurteilung der
Jodprophylaxe (Lipiodol^R-Injektion)
bei Graviden in der Ukinga (Tansania)**

Elisabeth Triebel

1980

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

Zur Bedeutung des Thyrotropin-(TSH)-Neugeborenenenscreening
(Filterpapiermethode) für die Beurteilung der Jodprophylaxe
(Lipiodol^R-Injektion) bei Graviden in der Ukinga (Tansania)⁺

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elisabeth Triebel

aus

Erlangen

1980

⁺ Mit Unterstützung des BMFT (AZ: 01 ZR 038 A-ZA/NT/MT 295)

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. P.C. Scriba

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.8.1980



Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof.Dr.P.C.Scriba für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundliche Unterstützung.

Ganz besonders dankbar bin ich für die Förderung, die mir von Seiten der Federico-Foundation sowie der C.B.-Stiftung gewährt wurde.

Herrn Dr.med. Wilfried Wächter, Ilembula, Tansania, danke ich für die Betreuung bei der Durchführung der Untersuchungen in Tansania.

Bei Frau Dr.med. van Thiel möchte ich mich für die labortechnische Auswertung in der Medizinischen Klinik Innenstadt, München, und die gute Zusammenarbeit bei der Auswertung der Ergebnisse bedanken.

Frau Wiktorim und Frau Haag danke ich für die sorgfältige Anfertigung der Abbildungen und Tabellen.

Mein besonderer Dank gilt allen in Tansania, die mir durch ihre bereitwillige Unterstützung die Durchführung der Untersuchung ermöglicht haben und nicht zuletzt meiner Familie, die mich immer wieder ermutigt hat.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Kongenitale Hypothyreose	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Ätiologie	2
1.1.3. Nachweis	3
1.2. Die blande Struma	4
1.2.1. Definition	4
1.2.2. Epidemiologie	4
1.2.3. Einteilung	5
1.2.4. Ätiologie	6
1.2.5. Die blande Struma in der Schwangerschaft	6
1.3. Prophylaxe	8
1.3.1. Jodsalzprophylaxe	8
1.3.2. Prophylaxe mit jodiertem Öl	8
2. MATERIAL UND METHODEN	10
2.1. Standards	10
2.2. Kontrollen	10
2.3. Puffer	12
2.4. Anti-TSH-Antikörper	12
2.5. 125 Jod-TSH	12
2.6. Präzipitierender Antikörper	13
2.7. Trennverfahren	13
2.8. Auswertung	13
2.9. Vorversuche	16
2.9.1. Stabilität von TSH im auf Filterpapier getrockneten Blutstropfen	16
2.9.2. Beschaffenheit des Filterpapiers	16
2.9.3. Plättchengröße	19
2.9.4. Entnahmezeitpunkt der Plättchen	19
2.9.5. Waschen des Präzipitats	19

	Seite
3. DIE UKINGA ALS ENDEMISCHES KROPFGEBIET	21
3.1. Geographie und Bevölkerung	21
3.2. Lebensbedingungen und Ernährung	22
3.3. Medizinische Versorgung	23
3.4. Untersuchungsmethoden	23
3.4.1. Untersuchung der Schwangeren	23
3.4.2. Untersuchung von Müttern ohne Jodölprophylaxe	25
3.4.3. Untersuchung der Säuglinge	25
4. ERGEBNISSE	29
4.1. Strumahäufigkeit der Mütter	29
4.2. TSH-Bestimmung bei Säuglingen	29
4.2.1. Vergleich der erhöhten TSH-Werte bei Säuglingen unbehandelter und behandelter Mütter	30
4.2.2. Zeitpunkt der Jodöl-Injektion vor der Entbindung	40
4.2.3. Wiederholte TSH-Bestimmungen	42
5. DISKUSSION	43
5.1. Schwere der Kropfendemie	43
5.2. Probleme der diagnostischen Bewertung der Ergebnisse	44
5.2.1. Transportbedingter Hormonverlust	45
5.2.2. Zeitpunkt der Blutentnahme beim Säugling	45
5.3. Grenzwert des Normalbereichs	46
5.3.1. Untere Nachweisgrenze	46
5.3.2. Vergleichskollektiv aus München	46
5.3.3. Zeitpunkt der Jodölprophylaxe vor der Entbindung	47
5.4. Beurteilung der Ergebnisse	47
5.4.1. TSH-Werte bei Säuglingen unbehandelter Mütter	47
5.4.2. Wirkung der Jodölprophylaxe	48

	Seite
5.5. Weiterführende Maßnahmen	49
5.5.1. Durchführung der Jodölprophylaxe	49
5.5.2. Kontrolluntersuchungen	50
6. ZUSAMMENFASSUNG	51
7. LITERATUR	53
LEBENS LAUF	57

1. EINLEITUNG

Endemische Struma und kongenitale Hypothyreose als Folge des alimentären Jodmangels sind noch immer eine der verbreitetsten Mangelerkrankungen in der Welt. Trotzdem wurde bisher der Prophylaxe und Behandlung nur sehr wenig Aufmerksamkeit geschenkt, obwohl die Verbreitung der endemischen Struma in den letzten Jahrzehnten noch zugenommen hat (28).

Im Folgenden soll gezeigt werden, wie sich in einem endemischen Kropfgebiet der Jodmangel in der Schwangerschaft auf den Schilddrüsenhormonhaushalt des Säuglings auswirkt und welche Änderung sich durch Injektion von jodiertem Öl bei Schwangeren erzielen läßt. Die Untersuchungen wurden in der Ukinga im südlichen Hochland von Tansania durchgeführt. Tansania zählt zu den 25 ärmsten Ländern der Welt, hat kaum Bodenschätze und Industrie und ist daher zu 95% auf die Landwirtschaft angewiesen. Exportiert werden kann lediglich Kaffee, Tee, Sisal, Baumwolle und etwas Pyrethrum. Die Außenwirtschaft ist somit ganz von den erheblichen Schwankungen des Weltmarktpreises dieser Produkte abhängig.

1.1. Kongenitale Hypothyreose

1.1.1. Definition

Unter angeborener Hypothyreose versteht man eine unzureichende Schilddrüsenfunktion verschiedener Ursache, die schon in der Fetalzeit oder unmittelbar postpartal einsetzt (24). Normalerweise beginnt die fetale Schilddrüsenhormonbildung in der 11. Schwangerschaftswoche. Von diesem Zeitpunkt an kann die Schilddrüse des Feten Jod akkumulieren. Der fetale Regelmechanismus Hypothalamus - Hypophyse - Schilddrüse ist ab dem 5. Monat funktionstüchtig. Die Plazenta ist für Schilddrüsenhormone nur gering, für Thyrotropin (TSH) nicht durchlässig. Offenbar entwickelt sich der Fet weitgehend unabhängig von den mütterlichen Schilddrüsenhormonen, denn einerseits reichen

die diaplazentar übertragenen Mengen für eine Vollsubstitution nicht aus und andererseits können Mütter mit unbehandelter Hypothyreose gesunde Kinder gebären (22, 28). In der Muttermilch konnten dagegen Schilddrüsenhormone gefunden werden, die während der Stillperiode für den Säugling von Bedeutung sind (30).

1.1.2. Ätiologie

Als Ursachen der kongenitalen Hypothyreose kommen in Frage:

- morphologische Entwicklungsstörungen der Schilddrüse,
- genetisch bedingte Enzymdefekte,
- exogene Faktoren, z.B. Jodmangel (24).

Die kongenitale Hypothyreose hat vor allem Defekte am Gehirn und Skelett zur Folge. Der Grad der Schädigung am Gehirn kann von leichten Behinderungen bis zu Debilität oder Kretinismus reichen (22).

1.1.3. Nachweis

T₄-Screening: Nach der Geburt steigen die Plasmathyroxinwerte (T₄) innerhalb eines Tages auf etwa das Doppelte an. Die Werte normalisieren sich im Laufe der ersten 3 - 4 Wochen (22). Weist das Nabelschnurblut erniedrigte Plasmathyroxinwerte auf, so spricht das für das Vorliegen einer kongenitalen Hypothyreose (17).

Die Bestimmung kann im Plasma (Serum), oder im auf Filterpapier getrockneten Blutstropfen durchgeführt werden. Nachteilig ist die relativ hohe Rate von rund 5% falsch positiven Werten (20). Daneben kann T₄ bei der kongenitalen Hypothyreose zunächst noch im Normbereich liegen und fällt häufig erst nach einigen Tagen unter die Norm ab (17).

TSH-Screening: Normalerweise steigen bei Neugeborenen die TSH-Werte unmittelbar nach der Geburt an. Der Gipfel liegt in der 2. Lebensstunde und erreicht Werte, die dreimal höher als im Nabelschnurblut sind (17).

Im Laufe des ersten Tages sinkt das Plasma-TSH wieder auf die Ausgangswerte ab, und nach 48 Stunden sind die Plasmawerte mit den Basalwerten des späteren Lebens vergleichbar (36, Abb.1).

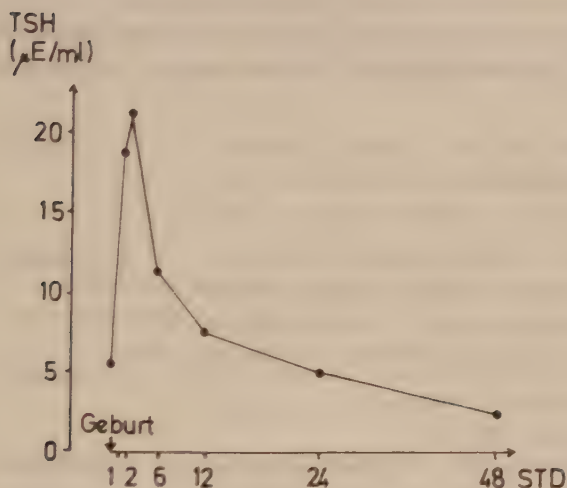


Abb. 1: Plasma-TSH-Spiegel beim Neugeborenen.
Nach SIMILK, S. et al. (36).
Ordinate: TSH-Wert ($\mu\text{E/ml}$)
Abszisse: Lebensalter (Stunden)

Bleiben die erhöhten Werte über diesen Zeitpunkt hinaus bestehen, oder sind diese schon im Nabelschnurblut erhöht, so spricht das für eine kongenitale Hypothyreose.

Die TSH-Werte können radioimmunologisch im Plasma (Serum) bestimmt werden oder im Vollblut, das auf Filterpapier aufgetropft, getrocknet und später eluiert wird.

Eine TSH-Messung ist besonders in den Gebieten, in denen mehr als 20% der Bevölkerung einen Kropf haben, für die Bestimmung der Schwere der Kropfendemie und des Ausmaßes der Hypothyreose von großer Bedeutung (12). Das TSH-Screening hat gegenüber der

T₄-Bestimmung einige Vorteile. Die falsch-positiven Resultate werden bei dieser Untersuchung nur mit 0,2% angegeben (20). Falsch negative Ergebnisse sind bisher praktisch nicht bekannt. Da die Testkärtchen mit Blutproben auf dem Postweg versendbar sind und die Methode relativ einfach durchzuführen ist, wurde die TSH-Messung mit der Filterpapiermethode im Rahmen der vorliegenden Studie einer Bestimmung im Plasma (Serum) vorgezogen.

1.2. Die blande Struma

1.2.1. Definition

Nach der Definition der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (18) handelt es sich bei der blanden Struma um eine Schilddrüsenvergrößerung, die

- nicht entzündlich und
- nicht maligne ist und
- eine euthyreotische Stoffwechselsituation unterhält.

Eine Vergrößerung der Schilddrüse wird allgemein als Struma bezeichnet. PEREZ und Mitarbeiter (26) definieren eine Struma als "Schilddrüse, deren Seitenlappen ein größeres Volumen als die Daumenendglieder des Untersuchten haben".

1.2.2. Epidemiologie

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) spricht von einem endemischen Kropfgebiet dann (29), wenn in einem Gebiet mehr als 10% der Bevölkerung eine Struma hat. Die Hauptursache der Strumaendemien ist exogener Jodmangel. In den Endemiegebieten unterschreitet die Jodaufnahme meist deutlich das von der WHO empfohlene Optimum von täglich 150 - 200 µg (35). Die Urinjodausscheidung ist vermindert und liegt unter 40 µg Jod pro g Kreatinin (34). Endemiegebiete gibt es hauptsächlich in den Hoch- und Mittelgebirgen.

Ein sporadisches Kropfgebiet liegt vor, wenn weniger als 10% der Bevölkerung Kropfträger sind (31).

1.2.3. Einteilung

Strumen werden nach ihrer Größe in folgende Stadien eingeteilt (29):

Stadium O-A	Keine Struma
Stadium O-B	Nur durch Palpation zu erfassende Struma, die selbst bei zurückgebeugtem Kopf nicht sichtbar wird
Stadium I	Tastbare Struma, die nur bei voll zurückgebeugtem Kopf sichtbar wird (einschließlich knotiger, aber nicht vergrößerter Schilddrüse)
Stadium II	Bei nicht zurückgebeugtem Kopf bereits sichtbare Struma, die ohne Palpation diagnostiziert werden kann
Stadium III	Sehr große, aus erheblicher Entfernung bereits erkennbare Struma

Bei der Palpation wird neben der Stadieneinteilung festgestellt, ob es sich um eine diffuse, oder um eine ein- bzw. mehrknotige Struma handelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein vereinfachtes epidemiologisches Schema verwendet (35):

Stadium O	Kein Kropf
Stadium I	Bei normaler Kopfhaltung nicht sichtbare, nur palpable Struma
Stadium II	Bei nicht zurückgebeugtem Kopf bereits sichtbare Struma
Stadium III	Sehr großer (aus der Entfernung bereits erkennbarer) Kropf

Bei dieser Einteilung wurden die nicht scharf voneinander abzutrennenden Stadien O-B und I zusammengefaßt zu Stadium I, und außerdem die Bezeichnung "OB" fallengelassen, weil diese im deutschen Sprachgebrauch üblicherweise "ohne Befund" bedeutet.

1.2.4. Ätiologie

Es gibt mehrere Ursachen, die zu einer Strumaentwicklung führen können. Allen gemeinsam ist, daß es durch einen verminderten Schilddrüsenhormonspiegel in der Peripherie zu einer vermehrten Ausschüttung von TSH kommt. Die Schilddrüse reagiert darauf mit einer Hyperplasie, um den Hormonmangel auszugleichen (31). Somit bleibt die euthyreote Stoffwechsellage erhalten.

Für das Auftreten einer sporadischen Struma kommen als Ursache exogene und endogene Faktoren in Frage. Die endemische Struma dagegen wird hauptsächlich durch exogene Faktoren hervorgerufen. Die Hauptursache ist Jodmangel in der Nahrung (7).

Als mögliche ätiologische Faktoren gelten weiterhin:

- Exogene strumigene Substanzen (Goitrogene)
 - Strumigene Stoffe in Nahrung und Wasser
 - Medikamente
 - Exzessive Jodzufuhr
- Hereditäre Defekte
 - Jodfehlverwertung (Abortivformen) (31)
- Zeiten mit vermehrtem Schilddrüsenhormonbedarf
 - z.B. Pubertät, Schwangerschaft (23, 31)
- Allgemeine Unterernährung (11, 19).

Vermehrt wird für die Entstehung der endemischen Struma Cassava (Maniok) verantwortlich gemacht, da dieses strumigene Substanzen enthält (10). In vielen tropischen Ländern ist die Cassawawurzel ein Grundnahrungsmittel bei Bevölkerungsschichten mit niedrigem Einkommen.

In den meisten Fällen führt erst das Zusammenwirken mehrerer dieser Faktoren zur Kropfbildung. Andererseits bekommen z.B. in Jodmangelgebieten nicht alle Einwohner einen Kropf (31).

1.2.5. Die blande Struma in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft und besonders im letzten Trimenon und der Stillperiode besteht ein erhöhter Bedarf an Schilddrüsenhormonen (1, 31). Dadurch kann es, besonders im Zusammen-

wirken mit anderen Kropf-bildenden Faktoren, zum Auftreten einer Schwangerschaftsstruma kommen (22). Bei Frauen mit blander Struma kann sich der Kropf weiter vergrößern, um den erforderlichen Mehrbedarf an Schilddrüsenhormonen zu decken. In den ersten Monaten der Schwangerschaft steigt der T_4 -Gehalt im Blut an, Trijodthyronin (T_3) ist nur gering erhöht. Der basale TSH-Spiegel liegt bei Schwangeren ebenfalls höher als bei nicht schwangeren Frauen (1). Dadurch besteht in der gesamten Schwangerschaft und Stillperiode ein Mehrbedarf an Jod.

Die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 passieren nur in geringem Umfang die Plazenta, während Jod ohne Einschränkung permeiert (22, 23, 28). Da die fetale Schilddrüse etwa ab der 11. Woche Hormone bildet und ausschüttet, kann es in einem durch Jodmangel bedingten endemischen Kropfgebiet zu einer Schilddrüsenhormonmangelversorgung des Feten kommen (28, 37). Die Folge ist eine fetale Unterfunktion der Schilddrüse. Symptome und Schweregrad der kongenitalen Hypothyreose hängen vom Ausmaß des intrauterinen Schilddrüsenhormonmangels ab (20). Das Defizit an Schilddrüsenhormonen zeigt sich nicht nur in retardierter geistiger Reifung, sondern auch am Skelett. Bleibt das Gehirn durch Hormonmangel in seiner Maturation zurück, so kann es zu Debität oder gar Kretinismus kommen (20, 24). Mögliche Skelettveränderungen sind (24):

- Verzögertes enchondrales Wachstum
- Allgemeiner Rückstand der Knochen- und Zahnentwicklung
- Lokale Skelettveränderungen.

In der Mehrzahl der Fälle fehlen Krankheitszeichen bei der Geburt. Die Symptome entwickeln sich erst innerhalb der ersten Monate (24). Die Hormonspiegel sind jedoch auch schon bei der Geburt verändert. Die Serum- T_4 -Werte sind erniedrigt, während die TSH-Werte über die physiologische Zeitspanne hinaus stark erhöht gefunden werden (17, 22, 37). Somit läßt sich durch Hormonuntersuchungen eine kongenitale Hypothyreose schon in den ersten Lebenstagen diagnostizieren. Nur durch Beginn einer

Hormonsubstitution zu einem möglichst frühen Zeitpunkt kann irreversiblen geistigen Entwicklungsstörungen weitgehendst vorgebeugt werden.

1.3. Prophylaxe

Der wichtigste Faktor für die Entstehung der meisten Strumae-ndemien ist auch heute noch der alimentäre Jodmangel. Daher wird zur vorbeugenden Bekämpfung der endemischen Struma die Jodprophylaxe empfohlen (7).

1.3.1. Jodsalzprophylaxe

Die einfachste Methode, um eine gleichmäßige und genügende Jodzufuhr für die Bevölkerung zu garantieren, ist die Jodierung des Speisesalzes. In der BRD liegt der vorgeschriebene Jodgehalt des jodierten Salzes zwischen 3 und 5 mg pro kg. In anderen Ländern, wie z.B. der Schweiz, enthält 1 kg jodiertes Salz im Mittel 10 mg Jod. Die Bevölkerung nimmt hierdurch zusätzlich 100 µg Jod pro Tag mit der Nahrung auf. Das dadurch vorübergehend auftretende Hyperthyreoserisiko in Höhe von 0,5 o/oo ist sehr gering (34). Mögliche Zusammenhänge zwischen hoher Jodaufnahme und Verteilung der Formen der Struma maligna bzw. Immun-Thyreoiditis sollten noch besser untersucht werden (12).

1.3.2. Prophylaxe mit jodiertem Öl

Die Verwendung von jodiertem Salz zur Strumaprophylaxe versagt natürlich in Gebieten, in denen eine gleichmäßige Salzversorgung nicht garantiert werden kann. Für Endemiegebiete in Entwicklungsländern sollte deshalb zur Strumaprophylaxe als einleitende Maßnahme die Injektion von jodiertem Öl eingesetzt werden (4, 27, 38).

Bei der Injektion soll die weibliche Bevölkerung im Alter von 0 - 45 Jahren und die männliche Bevölkerung im Alter von 0 - 15 Jahren erfaßt werden (27).

Zur Injektion wird z.B. Lipiodol^R verwendet. 1 ml Lösung enthält: 0,96 ml Fettsäureäthylester des jodierten Oleum Papaveris, entsprechend 0,48 g Jod pro ml.

Es wird folgende Dosierung empfohlen (15, 27, 37):

Alter	Menge	Jodgehalt
0 - 12 Monate	0,5 ml	240 mg
1 - 45 Jahre	1,0 ml	480 mg

In einem größeren Gebiet soll die Jodölinjektion in einem möglichst kurzen Zeitraum erfolgen, um eine Wiederholung innerhalb kurzer Zeit zu vermeiden. Die Gabe von 1 ml jodiertem Öl, welches Depotfunktion besitzt, reicht aus, um den Jodbedarf für etwa 3 Jahre zu decken.

Als Nebenwirkung kann, wie aus der Literatur bekannt, bei älteren Personen mit Knotenstruma eine Thyreotoxikose nach Jodölgabe auftreten. Von anderen möglichen Komplikationen, wie allergische Reaktion auf Jod, vorübergehende Thyreoiditis und lokale Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle werden lediglich letztere in seltenen Fällen beschrieben.

2. MATERIAL UND METHODEN

Die radioimmunologische TSH-Bestimmung (RIA) aus dem getrockneten Blutstropfen nach der Filterpapiermethode (FPM) wurde als Modifikation des in der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München aufgebauten Routine-Radioimmunoassays zur Serum-TSH- und Serum-Parathormon-(PTH)-Messung entwickelt (8, 40, 41). In Tabelle 1 ist die Durchführung des Assays schematisch zusammengefaßt.

2.1. Standards

TSH-armem heparinisiertem Blut (ca. 0,8 μ E TSH/ml Serum) wurde Standard-TSH MRC 68/38 (NIBSC, Holly Hill, London) zugesetzt. Ausgehend von einer Basiskonzentration von 200 μ E TSH/ml Blut wurde eine geometrische Verdünnungsreihe angelegt. Je 50 μ l der Standardverdünnungen 200 - 100 - 50 - 25 - 12.5 - 6.25 - 3.12 und Null μ E TSH/ml wurden auf Filterpapier (Phenylketonurie-Testkarten des Landesuntersuchungsamtes für das Gesundheitswesen Südbayern, Fachbereich Medizin, München = Filterpapier Firma Schleicher und Schüll, Dassel, Nr. 2992) aufgetropft, über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet und bis zur Weiterverwendung bei -20° C eingefroren. Vor Beginn eines Assays wurden aus den Blutflecken runde Scheibchen mit einem Durchmesser von 8 mm ausgestanzt (Stanze - Firma Henning, Berlin).

2.2. Kontrollen

Kontrolle A = in vitro hergestellte TSH-Vollblutverdünnung mit 50 μ E TSH/ml Blut.

Kontrolle B = Vollblut eines athyreoten Spenders (Unterbrechung der Substitutionstherapie aus diagnostischen Gründen), 60 min nach TRH-Gabe (Thyrotropin-Releasing Hormon, Relefact^R, Firma Hoechst, 1 ml intravenös) entnommen, mit ca. 59 μ E TSH/ml Serum.

Tab. 1: Pipettier- und Inkubationsschema für die Filterpapier-
methode (FPM) zur radioimmunologischen TSH-Bestimmung
(RIA) aus dem getrockneten Blutstropfen.

REAGENZIERN	STANDARD	PROBE	UNSPEC. BINDUNG	TESTBESTECK/GERÄTE
Filterpapier- scheibchen	1	1	1	Doppel- bzw. Dreifach- ansatz in Polystyrol- röhrchen (75x11 mm), Fa. Sarstedt, Nümbrecht
Na-Barbital- Puffer	200 µl	200 µl	300 µl	Hamilton-Spritze
1. Antikörper	100 µl	100 µl	--	Hamilton-Spritze
Gut durchmischen Die Plättchen müssen ganz in Flüssigkeit eingetaucht sein				Vortex-Genie, Scientific Industries, Springfield
Die Röhrchen bedecken. 5-6 Stunden bei Raumtemperatur schütteln				Parafilm, Fa. American Can Company, Greenwich Synchro-Shaker, Fa. Abbott, Langen
15-16 Stunden bei Raumtemperatur ohne Schütteln inkubieren				
Alle Plättchen entfernen				Pinzette
¹²⁵ J-TSH	100 µl	100 µl	100 µl	Hamilton-Spritze
5-6 Stunden bei Raumtemperatur inkubieren				kein Schütteln
2. Antikörper	100 µl	100 µl	100 µl	Hamilton-Spritze
PEG 6000/6%ig	500 µl	500 µl	500 µl	Brand-Dispensette, Fa. Brand, Wertheim
Nach 5 min Stehen 10 min lang bei 3000 g zentrifugieren, Überstand mit Kapillare und Pumpe absaugen und die Radioaktivität des Präzipitats messen				Roto-Silenta/K-Zentrifuge, Fa. Hettich, Tuttlingen. Gamma-Counter NE1600, Fa. Nuclear Enterprises, Edinburgh

2.3. Puffer

Natrium-Barbital-Puffer, pH 7,4, Zusatz von 1% humanem Serumalbumin und 500 000 KIE/l Trasylol^R (Bayer, Leverkusen).

Puffer-Zusammensetzung:

Stammlösung, 0,5 M :

9,8 g Natrium-Barbital (Fa.Merck)

6,48 g Natrium-Acetat (Fa.Merck)

51 g NaCl (Fa.Merck)

2 g Natriumacid (Fa.Merck)

ad 2 l Aqua bidest.

Lösung I., 0,05 M, pH 7,4 :

Stammlösung 1:10 verdünnt

200 ml Stammlösung ad

2 l Aqua dest.

Lösung II.,

Puffer I mit 1% humanem Serumalbumin (HSA):

50 ml HSA 20% (Fa.Hyland)

900 ml Natrium-Barbital-Puffer I

500 000 KIE "Trasylol" (Antagosan, Fa.Behring)

pH-Einstellung mit wenig verdünnter HCl (Fa.Merck).

2.4. Anti-TSH-Antikörper

TSH-Antiserum R2/74 vom Kaninchen, gewonnen durch eigene Immunisierung (9), Endverdünnung 1:37.500. Die Kreuzreaktion gegenüber Follitropin (FSH), Lutropin (LH) und Choriongonadotropin (HCG) lag unter 1% (unter Zusatz von 83U HCG/ml Ak I (Primogonyl, Schering AG, Berlin)).

2.5. ¹²⁵Jod-TSH

Markierung von TSH (Deutsche Kabi, München) mit Chloramin-T nach Greenwood und Hunter (13). Pro Probe wurden 30.000 bis 50.000 cpm eingesetzt. Das Kopräzipitat (Doppelantikörpermethode) wurde dem Tracer zugesetzt: 7 µg Kaninchen-Gammaglobulin (Firma Serva, Heidelberg) pro Probe.

2.6. Präzipitierender Antikörper

Anti-Kaninchen-Gammaglobulin vom Esel (Firma Wellcome, Burgwedel), Verdünnung 1:24, bzw. Anti-Kaninchen-Gammaglobulin von der Ziege (Firma Päsel, Frankfurt), Verdünnung 1:50.

2.7. Trennverfahren

Zur Beschleunigung der Trennung von gebundenem und freiem Antigen (B/F-Trennung) wurde nach Zugabe des präzipitierenden Antiserums Polyethylenglykol 6000 (PEG) mit einer Endkonzentration von 3% dem Reaktionsgemisch zugegeben (41). Nach 5 min Stehen erfolgt die Trennung durch zehnmünütige Zentrifugation bei 3000 g (Roto Silenta/K, Hettich, Tuttlingen). Absaugen des Überstandes mit Kapillare und Wasserstrahlpumpe.

2.8. Auswertung

Die Messung der Radioaktivität im Sediment der Proben erfolgte mit dem 16-Proben-Gamma-Counter (NE 1600, Firma Nuclear Enterprises, Edinburgh). Die Zählraten wurden auf Lochstreifen ausgegeben und auf einem Computer ausgewertet (System 404/3, Firma Siemens, München). Standardkurve und Hormonkonzentration der Proben wurden mit Hilfe der Spline-Approximation berechnet (21).

Die Abbildung 2 zeigt das Beispiel einer Standardkurve.

Auf Tabelle 2 sind die Qualitätskontrolldaten zu der beschriebenen Methode aufgeführt. Auf Grund des ermittelten Interassay-Variationskoeffizienten (14,3 - 16,7 %) wurde die untere Nachweisgrenze des Testes bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse auf 12 μ E TSH/ml festgelegt.

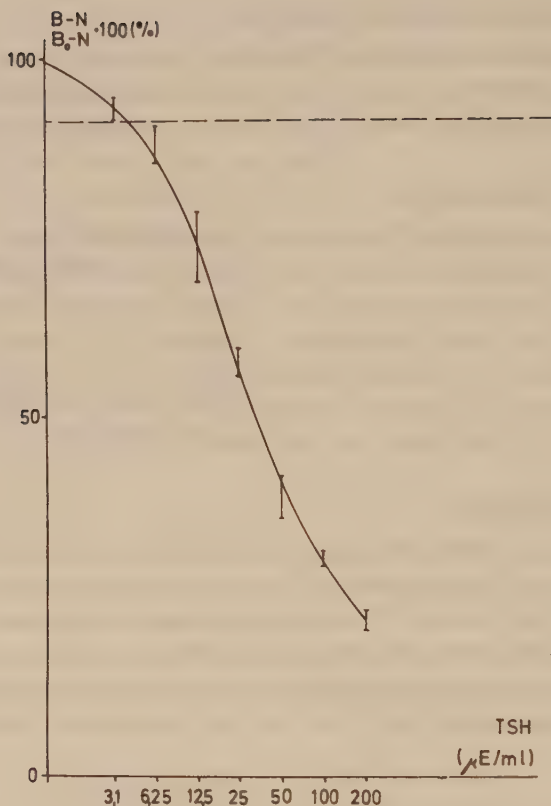


Abb. 2: Beispiel einer Standardkurve zum TSH-Radioimmunoassay (RIA) nach der Filterpapiermethode (FPM).

Berechnung und Darstellung der Kurve mittels Spline-Approximation.

Semilogarithmisches Koordinatensystem.

Lineare Ordinate: Prozent der gebundenen Aktivität, bezogen auf den Standardleerwert, jeweils nach Abzug der unspezifischen Bindung.

Logarithmische Abszisse: TSH-Konzentration in µE/ml.

B = Zählrate der gebundenen Aktivität

B₀ = Zählrate des Standardleerwertes

N = Zählrate der unspezifischen Bindung

Untere Nachweisgrenze (hier) = 4,0 µE TSH/ml

50%-Intercept (hier) = 33,4 µE TSH/ml

(siehe auch Tab. 2).

Tab. 2: Qualitätskontrolldaten zum TSH-RIA (FPM).

Untere Nachweisgrenze	= dreifache Standardabweichung des Standardleerwertes.
50%-Intercept	= die Standardkonzentration, durch die 50% der Aktivität vom Antikörper zu verdrängen sind
N	= Anzahl der Untersuchungen
$\bar{x}$	= Mittelwert (μ E TSH/ml)
SD	= Standardabweichung
VK	= Variationskoeffizient (%)

Untere Nachweisgrenze: N = 15 $\bar{x}$ = 6,4 μ E TSH/ml

50%-Intercept: N = 15 $\bar{x}$ = 31,3 μ E TSH/ml

Präzision innerhalb der Serie

N	$\bar{x}$	SD	VK (%)	
20	49,6	6,9	13,9	Kontrolle A
41	41,4	5,4	13,1	Kontrolle B

Präzision von Tag zu Tag

N	$\bar{x}$	SD	VK (%)	
12	54,2	7,7	14,3	Kontrolle A
16	34,8	5,8	16,7	Kontrolle B

2.9. Vorversuche

2.9.1. Stabilität von TSH im auf Filterpapier getrockneten Blutstropfen (5, 16, 17, 25)

Es wurden Filterpapier-Blutproben mit bekanntem TSH-Gehalt unterschiedlichen Konservierungsbedingungen ausgesetzt und in Assays mit jeweils frisch hergestellten Standards gemessen. Die Lagerzeit der Proben betrug 4 Monate bei -20°C , 1 Woche, 2 Wochen und 6 Wochen bei Raumtemperatur und 1 Woche bei $+37^{\circ}\text{C}$. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 zusammengefaßt. Daraus läßt sich ableiten, daß das TSH bei viermonatiger Lagerung bei -20°C stabil blieb, wurden die Standards bei Raumtemperatur aufbewahrt, nahm das TSH innerhalb von ein bis zwei Wochen um etwa ein Viertel seiner ursprünglichen Konzentration ab und war nach 6 Wochen noch weiter abgesunken. Waren die Proben einer Temperatur von $+37^{\circ}\text{C}$ ausgesetzt, fand sich nach 1 Woche nur noch etwa 25% des anfänglichen TSH-Gehaltes wieder.

Auf Grund dieser Ergebnisse war damit zu rechnen, daß auch beim Transport von Tansania nach Deutschland ein Hormonverlust in den Proben eintrat. Um dies zu testen, wurden frische auf Filterpapier getrocknete Blutstropfen mit bekanntem TSH-Gehalt per Flugzeug ohne Verzögerung nach Tansania gebracht und von dort auf die übliche Weise wieder nach München geschickt. Aus der Abbildung 3 geht hervor, daß diese Proben 6 Wochen unterwegs waren und die TSH-Konzentration in dieser Zeit um fast 50% abgenommen hatte.

2.9.2. Beschaffenheit des Filterpapiers

Unterschiede in der Papierqualität könnten zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Elution des TSH führen. Zur Klärung dieser Frage wurden aus blutfreien Bezirken der Filterpapierkarten von 4 Firmen je 5 Plättchen à 8 mm ausgestanzt und gewogen. Daneben wurden Karten mit TSH-freiem und mit TSH-haltigem Blut bekannter Hormonkonzentration beschickt, auf die übliche Weise getrocknet, Scheibchen ausgestanzt und die TSH-Konzentration mit der eigenen Methode (Papier von Fa. Schleicher und Schüll, Nr. 2992) bestimmt. Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß die

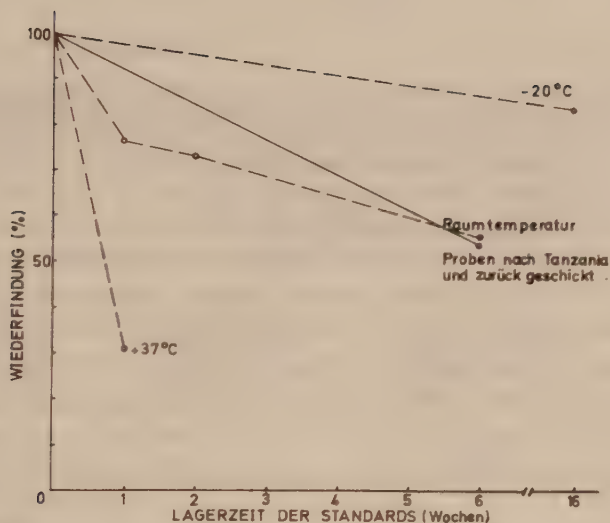


Abb. 3: Stabilität von TSH im auf Filterpapier getrockneten Blutstropfen.

Ordinate: TSH-Gehalt der Proben in Prozent der Ausgangskonzentration.

Abszisse: Lagerzeit der Proben (Wochen).

----- : Wiederfindung der TSH-Konzentration nach Lagerung der Proben bei -20°C, Raumtemperatur und +37°C unter Laborbedingungen.

————— : Wiederfindung der TSH-Konzentration nach Versand der Proben von Tansania nach München.

Tab. 3: Einfluß der Filterpapierqualität auf das Meßergebnis.

- 1 = Papier Schleicher und Schüll Nr. 2992, verwendet
in der Vergleichsmethode
2 = Papier Fa. Serono, Freiburg
3 = Papier Fa. Biosigma, München
4 = Papier Fa. Henning, Berlin
5 = Papier Fa. Byk-Mallinckrodt, Dietzenbach

Papier Nr. (Firma)	Gewicht eines Filterpapier- Plättchens $\varnothing$ 8 mm (mg)	Wiederfindung einer Probe mit 20 μ E TSH/ml (μ E TSH/ml)	Mittelwert der unspez. Bindung (cpm)
1	134,7	-/-	-/-
2	135,5	21,08	852
3	134,5	21,28	874
4	134,1	18,37	1031
5	134,6	16,19	903
VK (%)	-/-	12,5	8,4

Variationskoeffizienten innerhalb der Variation der Methode lagen, d.h. daß die Papierqualität der verwendeten Sorten keinen meßbaren Einfluß auf das Ergebnis hatte.

2.9.3. Plättchengröße

Mit der Größenvariation der Filterpapierscheibchen gelangen im Assay unterschiedlich große Blutprobenvolumina zum Einsatz. So entspricht ein Plättchen mit einem Durchmesser von 6,2 mm einer Fläche von $30,19 \text{ mm}^2$ und ein Plättchen mit 8 mm Durchmesser einer Fläche von $50,27 \text{ mm}^2$. Das 8 mm-Scheibchen faßt demnach eine etwa 1,5 mal größere Blutmenge als das 6,2 mm-Scheibchen. Mit der beschriebenen Methode wurden Eichkurven mit unterschiedlich großen Plättchenstandards erstellt und verglichen. Aus den Ergebnissen auf Tabelle 4A geht hervor, daß der 50%-Intercept einer Standardkurve mit 8 mm-Plättchen niedriger lag als mit 6,2 mm-Plättchen, d.h. die Kurve verlief steiler und der Assay war empfindlicher. In der Streuung zeigten sich keine Unterschiede.

2.9.4. Entnahmezeitpunkt der Plättchen

Im Hinblick auf die Frage, ob die Filterpapierplättchen als Fremdkörper im Reaktionsgemisch einen Einfluß auf das Testergebnis haben, wurde untersucht, inwieweit die Präzision vom Entnahmezeitpunkt der Plättchen abhängig ist. Dazu wurde in einem Testansatz der beschriebenen Methode die Hälfte der Filterpapierproben während der gesamten Assaydauer in den Teströhrchen belassen, die andere Hälfte am Ende der Vorinkubation, vor Tracerzugabe, entnommen. Die Tabelle 4B zeigt, daß die Präzision durch Entnahme der Plättchen vor Zugabe der Aktivität um etwa das 2,5-fache verbessert werden konnte, während die Empfindlichkeit nicht nennenswert beeinflusst wurde.

2.9.5. Waschen des Präzipitats

Es wurden in einem Assay nach der eigenen Methode die Plättchen in den Reaktionsgefäßen belassen, die Hälfte der Präzipitate dann nach dem Zentrifugieren und Absaugen des Überstandes sofort

im Gamma-Counter gezählt und die andere Hälfte der Präzipitate vor der Messung nochmals mit je 1 ml 6%igem PEG 6000 gewaschen. Die Ergebnisse auf Tabelle 4C zeigen, daß durch Waschen der Präzipitate eine ähnliche Verbesserung der Präzision erzielt werden konnte (etwa 2-fach), wie durch Entfernung der Plättchen vor Tracerzugabe.

Tab. 4: Einfluß von variablen methodischen Parametern auf Empfindlichkeit und Präzision des TSH-RIA (FPM).
 Empfindlichkeit = 50%-Intercept ($\mu\text{E TSH/ml}$)
 Präzision = mittlerer VK der Dreifachmeßwerte (%).

	<u>Empfindlichkeit</u>	<u>Präzision</u>
A	Plättchendurchmesser 6,2 mm	54,9
	Plättchendurchmesser 8 mm	36,3
B	Plättchen belassen	38,6
	Plättchen vor Tracer- zugabe entfernt	34,5
C	Plättchen belassen, Präzipitat ohne Waschen gezählt	38,6
	Plättchen belassen, Präzipitat nach Waschen gezählt	36,7
		5,80
		3,00

3. DIE UKINGA ALS ENDEMISCHES KROPFGEBIET

3.1. Geographie und Bevölkerung

Das Gebiet der Ukinga liegt im südlichen Hochland von Tansania im Makete-Distrikt (Iringa-Region) (Abb.4). Das Gebirge fällt im Westen steil zum Nyassa-See und zur Unyakyusa-Ebene hin ab. Das Gebiet hat eine durchschnittliche Höhe von 2000 m. Einzelne Gipfel erreichen Höhen von 2900 m, das Plateau von Kitulo im Nordwesten mit seinen großen Schaf- und Rinderfarmen liegt etwa 2800 m hoch. Geologisch herrschen in dieser Landschaft sehr alte, präkambrische kristalline Gesteine, meist weiche bunte Gneise vor. Der Makete-Distrikt umfaßt ca. 3000 km². Bei der letzten Volkszählung im August 1978 wurden etwa 75.000 Bewohner registriert.



Abb. 4: Südliches Hochland von Tansania.

-.-.-.- = Grenze um das Gebiet der Ukinga in der Iringa-Region.

Kleiner Ausschnitt = Überblick über Tansania und die Nachbarländer.

Von November bis Mai herrscht Regenzeit. In den Monaten Juni und Juli werden nachts Temperaturen um 0°C erreicht. Daher ist das Klima kühl und rauh. Die einzige Hauptverkehrsstraße (Staubstraße) führt von Njombe (nordöstlich) in das genannte Gebiet. Bis Ikonda (ca. 85 km von Njombe) fahren normalerweise täglich 1-2 Busse, in der Trockenzeit auch weiter bis Iwawa (Bezirkshauptstadt) oder Bulongwa. Das übrige Gebiet ist nur auf schlechten Straßen mit dem Landrover, teilweise sogar nur zu Fuß zu erreichen.

3.2. Lebensbedingungen und Ernährung

Die Einwohner, der Stamm der Wakinga, sind zum größten Teil Kleinbauern. Nur wenige haben eine Arbeit mit regelmäßigem Einkommen. Dazu gehören Lehrer, Regierungsangestellte, Krankenhauspersonal und Kaufleute. Der Ackerbau im Bergland ist sehr mühsam. Tiere oder Traktoren können nicht eingesetzt werden. Die Felder werden nur mit der Hacke bearbeitet. Da es genügend Wasser gibt, kann der Boden das ganze Jahr über beackert werden. So kommt es in dieser Gegend normalerweise zu keiner Mangelernährung. Als Hauptnahrungsmittel werden Mais, Weizen, Kartoffeln und Süßkartoffeln angebaut. Als Gemüse pflanzt man hauptsächlich Kohl, daneben Bohnen, Erbsen und Spinat an. Cassava (Maniok) wird in diesem Gebiet nicht gegessen.

In den Monaten Dezember bis Februar gibt es an manchen Plätzen Pfirsiche, Äpfel, Pflaumen und Birnen, die von den Missionaren zu Anfang des Jahrhunderts eingeführt worden waren.

Viehzucht wird nur in geringem Umfang betrieben. Hauptsächlich werden Ziegen, Schafe und Hühner gehalten. Nur wenige Familien haben Kühe. Die Milchleistung dieser Buckelrinder ist jedoch sehr gering, 3-4 Liter pro Tag. Sie können nur kurze Zeit nach dem Kalben gemolken werden.

Der Ertrag des Ackerbaus dient hauptsächlich zur Deckung des Eigenbedarfs. Nur zum geringen Teil wird zum Verkauf produziert, außer auf den Gemeinschaftsfeldern der Dörfer.

Eine Geldeinnahmequelle ist der Anbau von Pyrethrum, das zur Herstellung von Insektiziden verwendet wird. Diese Möglichkeit wird aber nur von wenigen ausgenutzt.

3.3. Medizinische Versorgung

Das ganze Gebiet hat zwei Krankenhäuser, ein katholisches in Ikonda mit 160 Betten, und ein evangelisches in Bulongwa mit 90 Betten. Daneben gibt es 14 kirchliche bzw. staatliche Dispensaries (Krankenstationen), die mit einem Rural Medical Aid (Sanitätshelfer) und eventuell mit einer Krankenschwester besetzt sind. Einige davon sind mit Betten ausgestattet, so daß auch Entbindungen dort durchgeführt werden können. In der Regel wird einmal pro Monat von den Krankenhäusern an etwa 20 Außenorten die "Mother and Child Health -(MCH)-Clinic" (Schwangeren- und Kindervorsorge-Untersuchungen mit Schutzimpfungen) durchgeführt.

Bedingt durch die hohe Lage und das Klima gibt es in diesem Gebiet kaum tropische Erkrankungen, wie Bilharziose und Malaria. Die Haupterkrankungen sind dagegen Infektionen des Gastrointestinaltraktes und des Bronchialsystems mit ihren Komplikationen.

Neben Masern, die einen schwereren Verlauf als in Europa nehmen, sind diese Krankheiten die Hauptursache der Kindersterblichkeit, die in dem durch die Untersuchung erfaßten Gebiet etwa 18,4% der Kinder unter 15 Jahren beträgt. Davon sterben 61,6% im 1. Lebensjahr, d.h. daß fast 12% der Kinder nicht älter als 1 Jahr werden.

Die vorliegende Untersuchung ergab, daß 80,4% der Frauen im gebärfähigen Alter einen Kropf der Stadien I - III haben. Die Struma ist somit ein ernstes medizinisches Problem, dem bisher nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Lediglich 1964 war von LATHAM eine Untersuchung durchgeführt worden: "The Aetiology, Prophylaxis and Treatment of Endemic Goitre in Ukinga, Tanzania" (19).

Vor allem war die Auswirkung dieser Erkrankung auf die Entwicklung des Feten noch nicht genauer untersucht worden.

3.4. Untersuchungsmethoden

3.4.1. Untersuchung der Schwangeren

Von April 1979 bis August 1979 wurde im katholischen Krankenhaus der Consolata Fathers in Ikonda, Makete-Distrikt, Tansania, die

Jodölprophylaxe bei Schwangeren durchgeführt. Die "Mother and Child Health-(MHC)-Clinic" wird dort von Montag bis Freitag abgehalten. Pro Monat kommen etwa 60 Schwangere zur Vorsorgeuntersuchung, der größte Teil allerdings erst im letzten Schwangerschaftsmonat (ab 36. Woche). Rund 70% dieser Frauen kommen auch zur Entbindung ins Krankenhaus. Der Rest entbindet zu Hause. Pro Monat werden 40 - 50 Kinder geboren. Das Einzugsgebiet der Klinik umfaßt in etwa die Hälfte der Ukinga mit den angrenzenden Gebieten. Die Frauen kommen bis zu 6 Stunden zu Fuß ins Krankenhaus gelaufen. Die Untersuchung in der MCH-Clinic ist kostenlos, für die Entbindung ist ein geringer Betrag zu entrichten. Das Krankenhaus Ikonda führt in 5 Außenorten in der Trockenzeit (Mai bis Dezember) einmal pro Monat MCH-Clinics durch.

Untersucht wurden 371 Mütter, die im obengenannten Zeitraum zur Schwangerschaftsvorsorge ins Krankenhaus nach Ikonda kamen.

Die allgemeine Untersuchung wurde nach folgendem Protokoll durchgeführt:

Nr.	Datum
Name der Mutter	
Wohnort	
Alter	Größe
Geburtsort der Mutter	des Vaters
Strumastadium	Halsumfang
Schwangerschaftsdauer in Wochen	
Wieviele Schwangerschaft	
Zahl der gestorbenen Kinder	als Säuglinge

Dabei ging es um folgende Einzelheiten:

1. Name und Alter der Mutter.

Das Alter konnte in vielen Fällen nicht angegeben werden und wurde auf Grund der Kinderzahl geschätzt.

2. Geburtsort von Mutter und Vater.

Zum größten Teil kommen Mutter und Vater aus einem Ort. Nach der Sitte des Stammes können zwei Angehörige der gleichen Sippe

nicht heiraten. Auf diese Weise wird Inzucht vermieden.

3. Anzahl der Geburten und der gestorbenen Kinder.

Die Kindersterblichkeit liegt noch sehr hoch, nämlich bei etwa 18,4%, wobei 11,3% der Kinder vor Vollendung des ersten Lebensjahres sterben.

4. Dauer der Schwangerschaft in Wochen.

Die Angaben der Mütter über die Schwangerschaftsdauer können nur als bedingt richtig angesehen werden. Sehr häufig war der Zeitpunkt der letzten Blutung vergessen worden, oder es war seit der letzten Geburt noch nicht wieder zu regelmäßigen Blutungen gekommen.

5. Messung der Länge und des Halsumfanges.

Der Stamm der Wakinga ist sehr kleinwüchsig. Die durchschnittliche Größe der Frauen beträgt 152 cm. Da der Halsumfang nur einmal gemessen wurde, konnte die Aussage nicht weiter verwertet werden. Eine Nachkontrolle nach Jodgebe war aus organisationstechnischen Gründen hier nicht möglich.

6. Einteilung der Struma nach Stadien.

Die Einteilung in die unter 1.2.3. angegebenen Stadien erfolgte durch Palpation der Schilddrüse.

Nach der allgemeinen Untersuchung wurde jeder Schwangeren 1 ml Lipiodol^R (Fa. Byk-Gulden, Konstanz) tief intramuskulär in den Oberschenkel injiziert. Die Injektion wurde mit Datum in dem Mütterpaß vermerkt.

3.4.2. Untersuchung von Müttern ohne Jodölprophylaxe

Von April 1979 bis Februar 1980 wurden außerdem bei 221 Müttern ohne Jodölprophylaxe die Strumastadien bestimmt. Diese Frauen hatten im Krankenhaus entbunden oder ihre Säuglinge zur Blutentnahme (TSH-Bestimmung) zum Untersucher nach Tandala gebracht.

3.4.3. Untersuchung der Säuglinge

Von April 1979 bis Februar 1980 wurde versucht, möglichst alle

Neugeborenen und Säuglinge bis zu 4 Monate zu erreichen. Dazu wurden alle im Krankenhaus geborenen und zur Vorsorgeuntersuchung ins Krankenhaus gebrachten Säuglinge untersucht.

Weit schwieriger war es, auch die Kinder zu erreichen, die zu Hause zur Welt gekommen waren. Unter tatkräftiger Mithilfe von Parteivorsitzenden (Bürgermeistern), Pfarrern und Evangelisten wurden alle Mütter eines Dorfes aufgerufen, sich an einem festgelegten Tag mit ihren Säuglingen im Kirchengebäude einzufinden, oder die Kinder zum Untersucher nach Tandala zu bringen. Die große Scheu der Mütter und die Angst, daß den Kindern Schmerzen zugefügt würden, konnte nur dadurch überwunden werden, daß Säuglingskleidung, die aus Deutschland geschickt worden war, verteilt wurde. Insgesamt wurden auf diese Weise 413 Säuglinge untersucht.

Die allgemeine Untersuchung umfaßte folgende Daten:

1. Geschlecht

2. Geburtsgewicht.

Ein Geburtsgewicht über 4000 g gilt als Hinweis auf eine kongenitale Hypothyreose (20, 24).

3. Neugeborenen-Struma.

Sie konnte bei keinem Säugling palpiert werden (was allerdings auf mangelnde Erfahrung des Untersuchers zurückgeführt werden kann).

Bei keinem Säugling konnten sonstige Verdachtssymptome einer kongenitalen Hypothyreose gefunden werden, wie z.B.

- trockene, raue Haut,
- Makroglossie,
- stumpfer Gesichtsausdruck,
- Hypotonie (20, 24).

Neben der allgemeinen Untersuchung wurde das TSH-Screening nach der unter 1.1.3. beschriebenen Methode durchgeführt. Durch Einstich in die Ferse des Säuglings wurden mindestens 2 der auf den Testkärtchen (Abb.5) angegebenen Kreise vollständig mit Blut durchtränkt. Untersucht wurden sowohl die Säuglinge behandelter



Durchtränken Sie alle Kreise **gleichmäßig**
und **vollständig** mit je **einem** Blutstropfen.
Tropfen darf größer, nicht kleiner als Kreis
sein, auch Rückseite muß ganz durchtränkt sein.

Klinik:

Name d. Kindes:

Vorname:

Geb. Datum:

Tag d. Probe:

Reifgeburt?
Frühgeburt?

Asphyxie?
Starker Ikterus?

Antibiotika?
Sulfonamide?

024

Abb. 5: Beispiel einer Filterpapierkarte.

Solche Karten wurden bisher als Blutprobenträger für das Phenylketonurischescreening verwendet und werden neuerdings gleichzeitig für das TSH-Neugeborenen-screening eingesetzt.

als auch die unbehandelten Mütter. Im Durchschnitt bleiben die Mütter 1-2 Tage nach der Entbindung im Krankenhaus. Nur bei schwieriger Entbindungen, z.B. nach Sektio und bei Kindern unter 2,5 kg Geburtsgewicht werden die Frauen für längere Zeit stationär aufgenommen. So mußte die Blutabnahme, im Gegensatz zu den Empfehlungen in Deutschland (3), zum größten Teil schon vor dem 5. Tag nach der Geburt durchgeführt werden, oder nach Einberufung der Mütter aus der näheren Umgebung erst 1-4 Monate nach der Geburt.

Nach Trocknung der Blutproben wurden die Testkärtchen auf dem üblichen Postweg zur blutchemischen Untersuchung an das Labor der endokrinologischen Abteilung der Medizinischen Klinik

Innenstadt gesandt. Eine Sendung umfaßte jeweils etwa 30 Kärtchen, die in einem Zeitraum von 3-4 Wochen anfielen. Sie waren vom Untersuchungsort bis München über Dar-es-salaam im Durchschnitt 8-10 Tage unterwegs. Das mögliche Absinken des TSH-Gehaltes durch Lagerung im tropischen Klima wurde durch den Versand von Vergleichskärtchen aus München mit bekanntem TSH-Gehalt gemessen (vgl. 2.1. - 2.7.).

Durch das im Mütterpaß vermerkte Injektionsdatum konnte nachträglich der Zeitpunkt während der Schwangerschaft errechnet werden, an dem die Injektion durchgeführt worden war. Die Schwangerschaftsdauer wurde einheitlich mit 40 Wochen angenommen.

4. ERGEBNISSE

Das Ziel der Untersuchung war, festzustellen, ob in einem bisher noch nicht prophylaktisch behandelten endemischen Strumagebiet entsprechend der Empfehlung der WHO (27) sich die Gabe von jodiertem Öl an schwangere Frauen auf den TSH-Gehalt der Neugeborenen auswirkt und sich damit die durch Jodmangel bedingte hypothyreote Stoffwechsellaage beeinflussen läßt.

4.1. Strumahäufigkeit der Mütter

Die Einteilung der Struma erfolgte nach den unter 1.2.3. angegebenen Stadien. Dabei ergab sich bei 586 untersuchten Müttern folgende Verteilung:

	Personen	Prozent
Stadium O	115	19,6
Stadium I	188	32,1
Stadium II	260	44,4
Stadium III	<u>23</u>	<u>3,9</u>
	586	100,0

Das ergibt eine Kropfhäufigkeit von 80,4% in den Stadien I - III bei 586 untersuchten Müttern.

4.2. TSH-Bestimmung bei Säuglingen

Der radioimmunologische Nachweis von TSH im getrockneten Blutstropfen wurde bei 413 Säuglingen im Alter zwischen 0 Tagen (1. Lebenstag) und 4 Monaten durchgeführt (Tab.5). Davon waren 221 Kinder von Müttern ohne Jodölprophylaxe und 192 Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft jodiertes Öl injiziert bekommen hatten. Die Injektion erfolgte 1 - 230 Tage vor der Entbindung.

Tab. 5: Einteilung der untersuchten Gruppen, die mit dem TSH-RIA (FPM) erfaßt wurden.

A. Kinder aus Tansania

1. Neugeborene im Alter von 0 - 4 Tagen
 - a) von unbehandelten Müttern
 - b) von Müttern, die während der Schwangerschaft eine Injektion von 1 ml Lipiodol^R erhalten hatten
2. Kleinkinder im Alter von 5 Tagen bis 4 Monaten
 - a) von unbehandelten Müttern
 - b) von Müttern, die während der Schwangerschaft eine Injektion von 1 ml Lipiodol^R erhalten hatten

B. Vergleichskollektive aus München

1. Neugeborene im Alter von 0 - 4 Tagen
2. Neugeborene im Alter von 5 Tagen

4.2.1. Vergleich der erhöhten TSH-Werte bei Säuglingen unbehandelter und behandelter Mütter

Tabelle 6 zeigt die Zahl der Säuglinge, deren TSH-Werte über 12 μ E/ml lagen.

In der Gruppe der Kinder unbehandelter Mütter hatten von 221 Untersuchten 35 Kinder erhöhte Werte, was einem Vorkommen von 15,8% entspricht.

Bei den Kindern von Müttern mit Jodölprophylaxe waren es von 192 untersuchten 24 Kinder, entsprechend 12,5%. Werden die Säuglinge nach 2 Altersgruppen aufgeschlüsselt, nämlich 0 - 4 Tage und 5 Tage - 4 Monate, so zeigen die Ergebnisse (Tab. 7, Abb. 6), daß in der 1. Gruppe (0 - 4 Tage) 31 der 71 untersuchten Säuglinge, entsprechend 43,6%, TSH-Werte hatten, die oberhalb der Nachweisgrenze von 12 μ E/ml lagen. In der Gruppe

Tab. 6: Überblick über die Ergebnisse der TSH-Bestimmung (FPM).

N = Anzahl der Kinder mit Werten über 12 μ E TSH/ml.

% = Prozentualer Anteil erhöhter TSH-Werte in Bezug auf die Gesamtzahl der Untersuchungen (N=Gesamt) in einer Gruppe.

Gesamtzahl aller Untersuchungsproben aus Tansania :

	N Gesamt	TSH N	413 > 12 μ E/ml %
Kinder unbehandelter Mütter	221	35	15,8
Kinder behandelter Mütter	192	24	12,5

Tab. 7: Erhöhte TSH-Werte (FPM) bei Neugeborenen im Alter von 0 - 4 Tagen.

	N Gesamt	TSH N	> 12 μ E/ml %
Kinder unbehandelter Mütter	71	31	43,6
Kinder behandelter Mütter	118	24	20,3
Münchner Gruppe 0 - 4 Tage alt	105	20	19

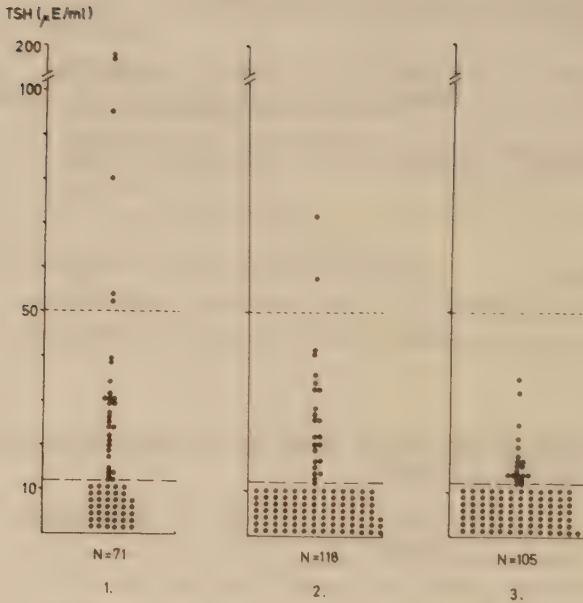


Abb. 6: TSH-Werte (FPM) von Neugeborenen im Alter von 0 bis 4 Tagen.

1. Kinder unbehandelter Mütter
2. Kinder behandelter Mütter
3. Münchner Gruppe

der Kinder, deren Mütter jodiertes Öl während der Schwangerschaft erhalten hatten, hatten noch 24 von 118 Kindern (20,3%) TSH-Werte über 12 μ E/ml, während sich in einem Vergleichskollektiv von 105 Kindern der gleichen Altersstufe, die in der Münchner Universitäts-Frauenklinik I geboren waren, 20 Kinder (19%) mit Werten oberhalb der Nachweisgrenze des Testes fanden. Der Unterschied der TSH-Werte der Kinder behandelter Mütter gegenüber den Werten der Kinder unbehandelter Mütter war signifikant ($p \leq 0,001$).

In der 2. Gruppe (5 Tage bis 4 Monate) (Tab. 8, Abb.7) zeigten sich erhöhte TSH-Werte bei 4 von 150 Kindern unbehandelter Mütter (2,7%). In Deutschland rechnet man mit einer Häufigkeit der kongenitalen Hypothyreose von 1:3000 (17). Bei den Kindern der Mütter, die in der Schwangerschaft eine Jodölprophylaxe erhalten hatten, fanden sich keine TSH-Werte oberhalb der Nachweisgrenze von 12 μ E/ml. Dasselbe galt für eine Gruppe von 127 in München geborenen Kindern, bei denen die Blutabnahme einheitlich am 6. Lebenstag erfolgt war.

Tab. 8: Erhöhte TSH-Werte (FPM) bei Kindern im Alter von 5 Tagen bis 4 Monaten.

	N Gesamt	TSH > 12 μ E/ml N	%
Kinder unbehandelter Mütter	150	4	2,7
Kinder behandelter Mütter	74	0	0
Münchner Gruppe 5 Tage alt	127	0	0

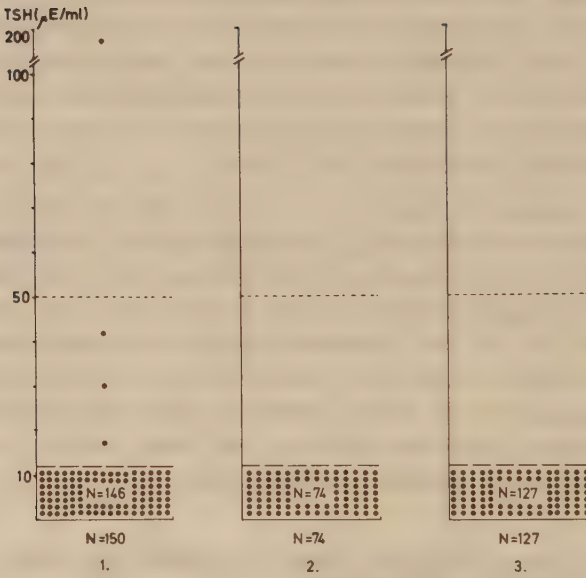


Abb. 7: TSH-Werte (FPM) von Kindern im Alter von 5 Tagen bis 4 Monaten.

1. Kinder unbehandelter Mütter
2. Kinder behandelter Mütter
3. Münchner Gruppe (Alter: 5 Tage)

Tabelle 9 und die Abbildungen 8, 9 und 10 zeigen die TSH-Spiegel der Säuglinge der Altersgruppe 0 bis 4 Tage, gegliedert nach dem Alter (Lebenstag), in dem die Blutabnahme erfolgte.

Bedingt durch die Situation am Krankenhaus wurde die Mehrzahl der Kinder am Tag der Geburt oder im Alter von einem Tag untersucht. Ein Vergleich beider Tabellen zeigt einen deutlichen Unterschied der erhöhten TSH-Werte von Kindern unbehandelter und behandelter Mütter. Am Tag der Geburt (Tag 0) waren es bei Kindern unbehandelter Mütter 61,5% und am 2. Lebenstag (Tag 1) 45,2%, während bei den Kindern behandelter Mütter nurmehr 30% am Tag der Geburt und 14,5% am 2. Lebenstag TSH-Werte von mehr als 12 $\mu\text{E}/\text{ml}$ zeigten. Die Ergebnisse lassen deutlich die Wirkung einer während der Schwangerschaft verabreichten Jodölprophylaxe auf die Höhe des TSH-Spiegels der Neugeborenen dieser Mütter erkennen. In der Münchner Vergleichsgruppe lagen am 2. Lebenstag noch 16,9% oberhalb der Nachweisgrenze; danach wurden keine meßbaren TSH-Werte mehr gefunden.

Tab. 9: Erhöhte TSH-Werte (FPM) in den ersten Lebenstagen der Neugeborenen.

Kinder unbehandelter Mütter:

Alter	N Gesamt	TSH > 12 N	µE/ml %
Tag 0	13	8	61,5
Tag 1	42	19	45,2
Tag 2	6	2	33
Tag 3	8	2	25

Kinder behandelter Mütter:

Tag 0	40	12	30
Tag 1	55	8	14,5
Tag 2	17	3	17
Tag 3	5	1	20

Münchner Gruppe 0 - 3 Tage:

Tag 0	18	9	50
Tag 1	65	11	16,9
Tag 2	20	Ø	0
Tag 3	Ø	--	--



Abb. 8: TSH-Werte (FPM) in den ersten Lebenstagen von Neugeborenen unbehandelter Mütter.

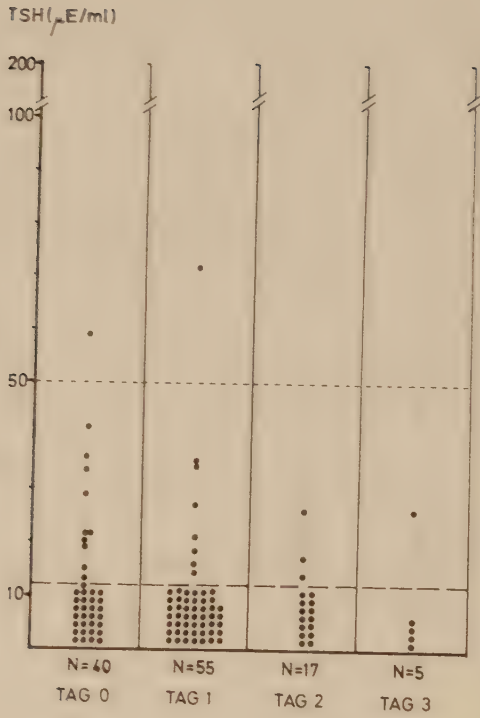


Abb. 9: TSH-Werte (FPM) in den ersten Lebenstagen von Neugeborenen behandelter Mütter.

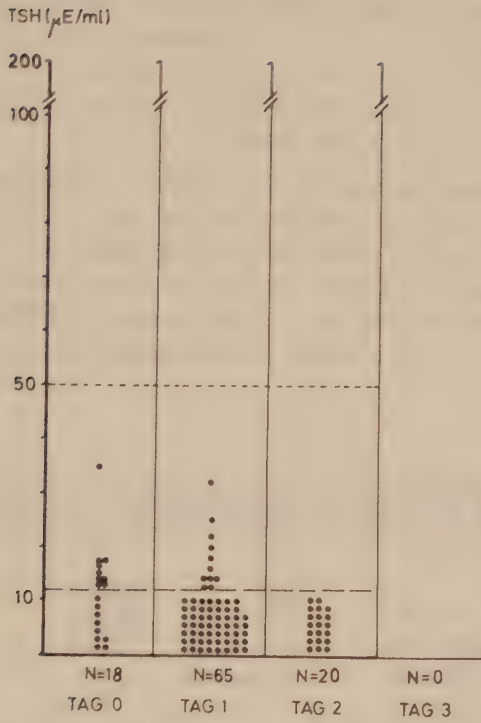


Abb. 10: TSH-Werte (FPM) in den ersten Lebenstagen von Neugeborenen in München.

4.2.2. Zeitpunkt der Jodöl-Injektion vor der Entbindung

Noch deutlicher sieht man die Wirkung von Lipiodol^R, wenn man den Zeitpunkt der Injektion vor der Entbindung berücksichtigt (Tab.10, Abb.11).

Von den 53 Kindern, deren Mütter weniger als 25 Tage vor der Entbindung eine Jodölprophylaxe erhalten hatten, hatten 18 erhöhte TSH-Werte (33,9%). Im Gegensatz dazu hatten nurmehr 6 von 65 Kindern (9,2%), deren Mütter mehr als 25 Tage vor der Entbindung Jod injiziert bekamen, TSH-Werte, die über der Nachweisgrenze von 12 $\mu\text{E/ml}$ lagen.

Von den insgesamt 24 Kindern mit erhöhten TSH-Spiegeln, deren Mütter Jodölprophylaxe erhalten hatten, entfielen aber 75% auf die Gruppe derer, deren Mütter erst innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Entbindung behandelt worden waren. Eine Jodölprophylaxe scheint dann am wirksamsten zu sein, wenn sie spätestens bis zur 37. Schwangerschaftswoche erfolgt ist.

Tab. 10: Abhängigkeit der Anzahl erhöhter TSH-Werte ($> 12 \mu\text{E/ml}$) (FPM) bei Kindern im Alter von 0 - 4 Tagen vom Zeitpunkt der Lipiodol-Gabe während der Schwangerschaft der Mütter.

Lipiodol-Gabe Tage vor der Entbindung	N Gesamt	TSH $>$ N	12 $\mu\text{E/ml}$ %
1 - 25	53	18	33,9
25 - 183	65	6	9,3

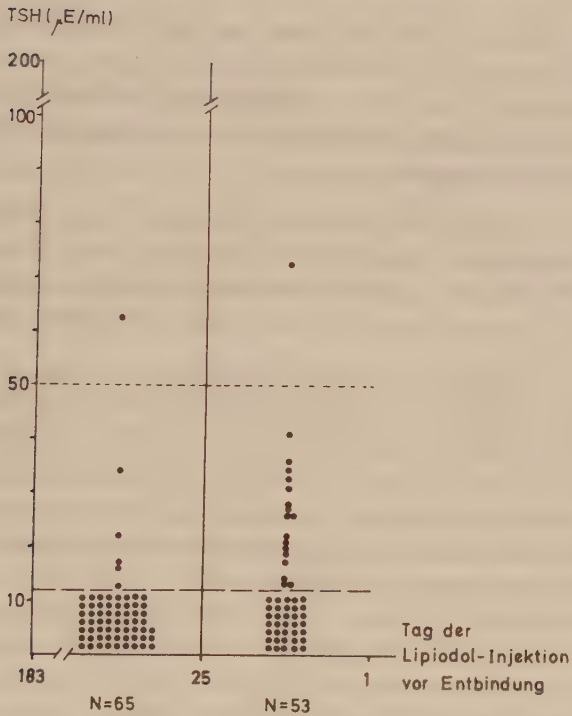


Abb. 11: Bedeutung des Zeitpunkts der Lipiodol^R-Injektion während der Schwangerschaft für die TSH-Werte der Neugeborenen der Altersgruppe 0 - 4 Tage.

Ordinate: TSH-Werte (FPM) der Kinder

Abszisse: Tag der Lipiodol^R-Gabe vor der Entbindung.

4.2.3. Wiederholte TSH-Bestimmungen

Bei 13 Kindern, deren Mütter behandelt worden waren, wurde eine wiederholte Blutentnahme durchgeführt. Die erste Blutentnahme erfolgte zwischen dem Tag 0 und 5, die zweite Blutentnahme zwischen der 1. und 16. Woche nach der Geburt.

Nur bei 2 dieser 13 Kinder lagen bei der ersten Blutentnahme am Tag der Geburt die TSH-Werte über $12 \mu\text{E/ml}$, nämlich bei $22,3 \mu\text{E/ml}$ bzw. $33,4 \mu\text{E/ml}$. Sieben bzw. 21 Tage später waren die TSH-Werte beider Kinder unter die Nachweisgrenze von $12 \mu\text{E/ml}$ TSH abgesunken.

Beide Mütter hatten die Lipiodol-Injektion mehr als 25 Tage vor der Entbindung erhalten, 136 bzw. 123 Tage. Trotz frühzeitiger Injektion lagen die TSH-Werte der Säuglinge bei der ersten Untersuchung über der unteren Nachweisgrenze.

Da bei den Kindern die erste Blutentnahme am Tag der Geburt erfolgt war, erhebt sich die Frage, ob es sich bei den erhöhten TSH-Werten nur um den physiologischen Anstieg nach der Geburt, oder um den Ausdruck einer hypothyreoten Stoffwechsellage des Säuglings gehandelt hat. Im zweiten Fall ließe sich die Normalisierung der TSH-Werte durch die Jodzufuhr über die Muttermilch erklären.

5. DISKUSSION

Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, daß in einem durch Jodmangel bedingten endemischen Kropfgebiet die Injektion von jodiertem Öl mit Depotfunktion bei Schwangeren eine deutliche Erniedrigung der Anzahl von Neugeborenen mit erhöhten TSH-Werten zur Folge hat.

5.1. Schwere der Kropfendemie

Das Untersuchungsgebiet im südlichen Hochland von Tansania ist ein Kropfendemiegebiet mit einer Strumahäufigkeit von 80,4% in den Stadien I - III, gemessen bei 586 Müttern.

Nach dem klinischen Befund der Kropfhäufigkeit handelt es sich bei der untersuchten Region (Ukinga) um ein Strumaendemiegebiet des Schweregrades III (31).

Wie LATHAM in seiner Untersuchung 1964 angibt, hat das Gebiet der Ukinga die höchste bis dahin registrierte Kropfhäufigkeit in Afrika. Sie lag nach seinen Untersuchungen bei 75,9% bei 3002 untersuchten Personen (19).

Das höhere Strumavorkommen bei der vorliegenden Untersuchung ist darauf zurückzuführen, daß nur Frauen im gebärfähigen Alter untersucht worden waren, während LATHAM beide Geschlechter in allen Altersstufen untersucht hatte. Nach seinen Angaben ist in der frühen Kindheit die Strumahäufigkeit bei Knaben und Mädchen gleich hoch. Nach der Pubertät war das Kropfvorkommen bei Frauen jedoch deutlich höher als bei Männern (19). Man rechnet mit einem 2-3mal höheren Auftreten beim weiblichen Geschlecht (34).

In seiner Untersuchung fand LATHAM (1964) in der Ukinga bei 406 Schülern beiderlei Geschlechts im Alter von 6-15 Jahren folgende Strumahäufigkeit mit leichten örtlichen Unterschieden:

Stadium O	11,3 - 18,7%
Stadium I	31,6 - 18,7%
Stadium II	41,4 - 49,6%
Stadium III	5,5 - 9,5%

Diese Zahlen decken sich mit den Ergebnissen, die in der vorliegenden Untersuchung der Mütter gefunden wurden (vgl. 4.1.).

Es fällt auf, daß die Strumagröße II bei weitem am häufigsten vorkommt, sowohl bei Jugendlichen bis zur Pubertät als auch bei Frauen, d.h. daß der Kropf schon im frühen Alter auftritt und der Prozentsatz der Erkrankten in den einzelnen Strumastadien vom Alter unabhängig ist.

LATHAM konnte feststellen, daß sich nach täglicher Gabe von Lugol'scher Lösung (650 µg Jod pro Tag) über 12 Wochen in Magoye 39,8%, in Lupallilo sogar 52,9% der Strumen um ein Stadium gebessert hatten.

Wurde dagegen Kohl, der strumigene Substanzen enthält (6), aus der Nahrung weggelassen, zeigte sich keine Wirkung auf die Größe der Struma (19).

Das beweist deutlich, daß alimentärer Jodmangel die Hauptursache der Kropfendemie in der Ukinga ist und daß Goitrogene in diesem Gebiet als Strumaursache mit höchster Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können.

Genaue Zahlen über den durch Jodmangel bedingten endemischen Kretinismus liegen leider nicht vor. Das Vorkommen wird auf etwa 4% geschätzt (Dr. WÄCHTER, Ilembula-Tansania, persönliche Mitteilung).

Mangelnde Kriterien lassen die Kretinismushäufigkeit und auch die Häufigkeit der Grenzfälle nicht objektiv bestimmen. Bei dem Ausmaß der Kropfhäufigkeit und des Jodmangels in dieser Region besteht allerdings kein Zweifel an der Existenz eines Kretinismus-Problems. Kretinismus stellt dabei nur die schwerste Form verschiedener Stufen von Entwicklungsanomalien auf Grund von Schilddrüsenhormonmangel dar (39). Es fehlt die Ausgangsbasis, um festzustellen, inwieweit die Jodölprophylaxe auch die schwerwiegendste Folge des Jodmangels, den Kretinismus, eliminieren kann.

5.2. Probleme der diagnostischen Bewertung der Ergebnisse

Bei der diagnostischen Bewertung der Ergebnisse der TSH-Messung im auf Filterpapier getrockneten Blutstropfen haben sich mehrere Probleme ergeben.

5.2.1. Transportbedingter Hormonverlust

Durch die Versendung von auf Filterpapier getrockneten Blutproben mit bekanntem TSH-Gehalt auf dem üblichen Postweg von Tansania nach München konnte gezeigt werden, daß bei der Messung unter den Bedingungen der in der Medizinischen Klinik Innenstadt verwendeten Methode ein transportbedingter Hormonverlust von bis zu 50% auftritt (vgl. 2.9.1.).

Versuche mit Testseren aus Tansania, in denen zum Vergleich der TSH-Gehalt im Serum bestimmt wurde, ergaben eine Haltbarkeit des Hormongehalts auch über 6 Wochen bei Temperaturen bis zu 37⁰ C (Publikation vorgesehen). Trotz der transportbedingten Abnahme des TSH-Gehalts in Blutstropfen wurde die Hormonbestimmung nach der Filterpapiermethode aus technischen Gründen der Bestimmung im Blutplasma (Serum) vorgezogen. Im Untersuchungsgebiet wäre es nahezu unmöglich gewesen, den Säuglingen größere Mengen Blut zur Bestimmung im Serum abzunehmen.

Außerdem sind die Testkärtchen im Vergleich zu Serum leichter auf dem üblichen Postweg zu versenden. Für medizinisches Untersuchungsmaterial ist normalerweise eine Ausfuhrerlaubnis zu beantragen. Zudem lag der Untersuchungsort mehr als zwei Tagesreisen vom nächsten Übersee-Flughafen entfernt.

Um eine größere Zahl von Untersuchungsmaterial zu erhalten, wurde die Filterpapiermethode mit der Einschränkung des Lagerungsverlustes der Serumuntersuchung vorgezogen.

5.2.2. Zeitpunkt der Blutentnahme beim Säugling

Da die Mütter meist bereits am 3. Tag nach der Entbindung entlassen werden, konnten die Neugeborenen im Krankenhaus Ikonda im Gegensatz zu Krankenhäusern in Deutschland meist nur am ersten oder zweiten Lebenstag erreicht werden (vgl. 2.3.3.).

Die erhöhten TSH-Werte der Neugeborenen können also möglicherweise auf den durch Kältereiz bedingten physiologischen TSH-Anstieg nach der Geburt zurückzuführen sein (vgl. 1.1.3.).

Dazu liegen Vergleichsuntersuchungen von Kindern aus der I. Universitäts-Frauenklinik München vor. Von den 105 Neugeborenen, die am Tag 0 bis 4 dort untersucht worden waren, hatten nur 20 Kinder TSH-Werte über $12 \mu\text{E/ml}$ (19%), während 43,6% der Kinder unbehandelter Mütter in Tansania erhöhte Werte zeigten. In der Ukinga liegen also die Ergebnisse der Kinder von Müttern ohne Jodölprophylaxe zu einem deutlich höheren Prozentsatz im "hypothyreoten" Bereich. Von den Neugeborenen aus München hatte keines TSH-Werte über $35 \mu\text{E/ml}$, während sich in der Altersgruppe 0 - 4 Tage der Kinder unbehandelter Mütter in Tansania Werte bis zu $185 \mu\text{E TSH/ml}$ fanden (Abb.6). Die Ergebnisse der TSH-Messung bei Neugeborenen aus einem endemischen Kropfgebiet liegen damit weit über denen des Vergleichskollektivs aus der I. Universitäts-Frauenklinik München. Berücksichtigt man die transportbedingten Hormonverluste, so dürfte sich die Hypothyreoserate bei Neugeborenen aus Tansania noch beträchtlich erhöhen.

5.3. Grenzwert des Normalbereichs

5.3.1. Untere Nachweisgrenze

$12 \mu\text{E/ml}$ TSH sind die untere Nachweisgrenze bei der in der Medizinischen Klinik Innenstadt München verwendeten Bestimmungsmethode (2.1. - 2.8.).

5.3.2. Vergleichskollektiv aus München

Die Vergleichsuntersuchungen von Blutproben der Säuglinge im Alter von 0 - 4 Tagen aus der I. Universitäts-Frauenklinik München ergaben 19% erhöhte TSH-Werte mit Höchstwerten von $35 \mu\text{E/ml}$. Diese Werte würden beim Versand aus Tansania durch den transportbedingten Hormonverlust von bis zu 50% zum größten Teil unter der Nachweisgrenze von $12 \mu\text{E/ml}$ TSH liegen.

Die gefundenen erhöhten TSH-Werte bei den untersuchten Säuglingen im südlichen Hochland von Tansania entsprechen also tatsächlich einem erhöhten Auftreten einer hypothyreoten Stoffwechsellage, und Werte von mehr als $12 \mu\text{E TSH/ml}$ können somit auf alle Fälle als pathologisch betrachtet werden.

5.3.3. Zeitpunkt der Jodölprophylaxe vor der Entbindung

Nach frühzeitiger, d.h. mindestens 25 Tage vor der Entbindung erfolgter Injektion von schwer resorbierbarem jodiertem Öl bei Schwangeren konnten nurmehr 9,2% erhöhte TSH-Werte bei Säuglingen in den ersten 4 Lebenstagen gefunden werden (Tab.7), während es bei Kindern unbehandelter Mütter noch 43,6% waren.

Unter Zugrundelegung eines Grenzwertes von 12 $\mu\text{E/ml}$ TSH läßt sich somit deutlich die Wirkung einer Jodölprophylaxe bei Schwangeren auf den TSH-Spiegel der Neugeborenen erkennen.

5.4. Beurteilung der Ergebnisse

5.4.1. TSH-Werte bei Säuglingen unbehandelter Mütter

Bei mäßigem Jodmangel, d.h. in einem milden Strumaendemiegebiet, ist der basale TSH-Spiegel bei der ganz überwiegenden Mehrzahl der Kropfträger normal. In schweren Endemiegebieten mit starkem alimentärem Jodmangel ist dagegen vermehrt mit höheren TSH-Spiegeln zu rechnen (32), was bereits auf eine mangelnde Schilddrüsenhormonbildung schließen läßt. Die Ergebnisse aus dem südlichen Hochland von Tansania, die bei Säuglingen von Müttern ohne Jodölprophylaxe im Alter von 0 - 4 Tagen bei 43,6% der Untersuchten, bei älteren Säuglingen noch bei 2,7% erhöhte TSH-Werte zeigten, lassen somit auf ein schweres Endemiegebiet schließen.

Vergleicht man den Prozentsatz der erhöhten TSH-Spiegel mit dem der späteren Kropfträger, so erkennt man deutlich, daß im Untersuchungsgebiet weit mehr Frauen (80,4%) einen Kropf haben, als sich bei Säuglingen insgesamt erhöhte TSH-Werte gefunden hatten (15,8%).

Für die Erklärung dieser bekannten Diskrepanz zwischen seltener erhöhten TSH-Werten und Kropfhäufigkeit gibt es bisher zwei Hypothesen (32). Eine Hypothese erklärt die Tatsache damit, daß nach einem Wachstumsschub der Schilddrüse durch TSH-Stimulation

bei vermehrtem Schilddrüsenhormonbedarf die Schilddrüsenvergrößerung erhalten bleibt, während sich die Schilddrüsenfunktionslage und damit das TSH wieder normalisiert haben.

Die zweite Hypothese stützt sich auf Tierversuche von BRAY (2). Dieser konnte zeigen, daß bei Jodmangel TSH stärker wachstumsfördernd auf die Schilddrüse wirkt.

5.4.2. Wirkung der Jodölprophylaxe

Die vorliegende Untersuchung zeigt deutlich die Wirkung einer Jodölprophylaxe bei Schwangeren auf den TSH-Spiegel der Säuglinge dieser Mütter. Schon bei Neugeborenen der besser zugänglichen Altersgruppe von 0 - 4 Tagen konnte deutlich gemacht werden, daß die TSH-Spiegel niedriger liegen, wenn die Mütter in der Schwangerschaft frühzeitig mit jodiertem Öl behandelt worden waren. Die TSH-Werte der Säuglinge normalisieren sich und es besteht vermutlich keine hypothyreote Stoffwechsellage mehr.

Es steht der Beweis aus, daß dieses Vorgehen auch die schwerwiegendste Folge des Jodmangels, den Kretinismus, weitgehend verhindert.

Im übrigen ist die Situation dieser Neugeborenen behandelter Mütter besser als in der BRD, wo HEIDEMANN und STUBBE (14) im Jodmangelgebiet einen nicht unbeträchtlichen Anteil von Kindern mit erhöhten TSH-Werten fanden, die im allgemeinen erst zwei Wochen nach der Geburt mit Jodsalbe behandelt werden (33).

Es ist auch denkbar, daß die erst nach der 37. Schwangerschaftswoche mit Jodöl behandelten Mütter einen Teil des Jods über die Muttermilch an die Neugeborenen abgeben. Ein schwacher Hinweis sind die Ergebnisse der Kinder im Alter von 5 Tagen bis 4 Wochen, bei denen in der Gruppe der Kinder unbehandelter Mütter noch 2,7% erhöhte TSH-Werte hatten, im Gegensatz zu 0% in der Gruppe der Kinder behandelter Mütter.

5.5. Weiterführende Maßnahmen

5.5.1. Durchführung der Jodölprophylaxe

Solange eine Jodierung des Salzes und dann auch eine regelmäßige, gleichbleibende Salzzufuhr nicht gewährleistet ist, ist die Strumaprophylaxe durch eine intramuskuläre Injektion von schwer resorbierbarem jodiertem Öl zu fordern (27).

Dabei sollen folgende Gruppen erreicht werden:

- alle Schwangeren zum frühest möglichen Zeitpunkt vor der Entbindung.
Beim ersten Besuch der MCH-Clinic sollte den Schwangeren 1 ml Lipiodol^R i.m. verabreicht werden. Um wiederholte Injektionen auszuschließen, ist das Injektionsdatum auf der Vorsorgeuntersuchungskarte zu vermerken. Dadurch kann beim Säugling eine hypothyreote Stoffwechsellage sowohl praenatal als auch postnatal durch die Jodzufuhr über die Muttermilch vermieden werden.
- alle Säuglinge, die zur Vorsorgeuntersuchung gebracht werden. Zwischen dem 3. und 6. Monat werden die Säuglinge normalerweise erstmals zur Vorsorgeuntersuchung gebracht, um Impfungen (DPT, Polio) zu erhalten. Verbunden mit der ersten Impfung kann die Injektion von 0,5 ml Lipiodol^R an die Säuglinge erfolgen.
- Schulanfänger. Da in Tansania seit 1978 Schulpflicht für Kinder ab 7 Jahre besteht, können bei der Einschulung alle Kinder leicht erfaßt werden. In dieser Altersgruppe besteht ein relativ hohes Strumavorkommen innerhalb der Gesamtbevölkerung. Die Jodölprophylaxe erfolgt durch Injektion von 1 ml Lipiodol^R i.m.
Um für spätere Kontrolluntersuchungen Basiswerte zu erhalten, sollte vor der Injektion von allen Schulanfängern eine Kropfstatistik erstellt werden.
- Jugendliche bei der Schulentlassung.
Eine weitere letzte Möglichkeit, den größten Teil einer Altersgruppe zu erfassen, ist der Zeitpunkt der Schulentlassung. Allen Jugendlichen beiderlei Geschlechts sollte hierbei 1 ml Lipiodol^R i.m. injiziert werden.

5.5.2. Kontrolluntersuchungen

Im Abstand von 3 Jahren sollten Nachkontrollen durchgeführt werden, um die Erfolge der Strumaprophylaxe mit jodiertem Öl feststellen zu können.

Dazu wird durch Stichproben eine Strumastatistik erhoben bei

- Schwangeren, die zur Vorsorgeuntersuchung in Krankenhäuser oder Außenstationen kommen,
- Schulanfängern.



Mehr noch als Zahlen, die die Notwendigkeit prophylaktischer Maßnahmen im südlichen Hochland von Tansania belegen, dürfte der Anblick eines der zahlreichen bedauerlichen Beispiele von endemischem Kretinismus überzeugen. Die obige Abbildung zeigt eine Mutter mit einer euthyreoten Struma II und ihr einjähriges Kind mit dem Vollbild eines myxödematösen Kretinismus.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Der TSH-Neonatal-Radioimmunoassay aus dem auf Filterpapier getrockneten Blutstropfen wurde von März 1979 bis Februar 1980 in Proben aus der Ukinga, Tansania, durchgeführt.
2. Das südliche Hochland von Tansania ist ein durch alimentären Jodmangel bedingtes endemisches Kropfgebiet mit einer Strumahäufigkeit von 80,4% bei Frauen im gebärfähigen Alter und einem geschätzten Kretinismusvorkommen von ca. 4%.
3. In diesem Gebiet wurde von 413 Säuglingen Blut zur TSH-Bestimmung abgenommen. Eine Gruppe der Mütter dieser Kinder war keiner Jodprophylaxe zugänglich gewesen, den übrigen Müttern war beim Krankenhausbesuch anlässlich einer Schwangerschaftsuntersuchung je 1 ml jodiertes Öl (Lipiodol^R = 480 mg Jod) intramuskulär injiziert worden.
4. Trotz eines Hormonabfalls bis zu 50% während des Transports des Testmaterials von Tansania nach München wurde die Filterpapiermethode dem TSH-Radioimmunoassay aus Serumproben vorgezogen. Eine erleichterte Probengewinnung (geringes Blutvolumen) und praktischer Probenversand (Luftpostkuverts) erlaubten, innerhalb des genannten Zeitraumes eine relativ große Anzahl von Untersuchungsergebnissen zu sammeln.
5. Die untere Nachweisgrenze der in der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München angewandten Methode zur TSH-Bestimmung im getrockneten Blutstropfen lag bei 12 µE/ml.
6. Insgesamt waren 221 Kinder von Müttern ohne Behandlung und 192 Kinder von Müttern mit Jodprophylaxe untersucht worden. Es fanden sich in folgender Häufigkeit TSH-Werte oberhalb der Testnachweisgrenze:
 - bei Säuglingen von Müttern ohne Prophylaxe
 - Alter 0 - 4 Tage 43,6 %
 - Alter 5 Tage - 4 Monate 2,7 %
 - bei Säuglingen der während der Gravidität behandelten Mütter
 - Alter 0 - 4 Tage 20,3 %
 - Alter 5 Tage - 4 Monate 0 %.

Die Gruppe der Säuglinge unbehandelter Mütter wies signifikant höhere TSH-Werte auf als die Kinder behandelter Mütter ($p \leq 0,001$).

7. Die Ergebnisse wurden durch den Zeitpunkt der Lipiodol^R-Injektion während der Schwangerschaft beeinflusst. Bei Kindern im Alter von 0 - 4 Tagen zeigten sich erhöhte TSH-Werte in folgender prozentualer Verteilung:

- Lipiodol^R-Injektion 1 - 25 Tage vor Entbindung - 33,9%
- Lipiodol^R-Injektion 25 - 183 Tage vor Entbindung - 9,2%.

8. Die vorliegende Untersuchung zeigt eindeutig die Wirkung einer Jodölprophylaxe während der Gravidität auf den TSH-Spiegel der Neugeborenen im Sinne einer Verminderung der Anzahl von TSH-Werten im hypothyreoten Bereich. Unter den erschwerten Bedingungen, wie man sie in sogenannten Entwicklungsländern meist vorfindet, hat sich die TSH-Bestimmung nach der Filterpapiermethode gut bewährt, um innerhalb kurzer Zeit die Notwendigkeit und Effektivität einer Jodölprophylaxe aufzuzeigen.

9. Die Fortsetzung einer Jodprophylaxe in Tansania ist dringend zu empfehlen, um einem Hypothyreoserisiko mit der schwersten Folge, dem Kretinismus, vorzubeugen.

7. LITERATUR

1. BIRSACK, H.J., O.BELLMANN, H.-P.BREUEL, S.MUND-HOYM, H.ALTLAND, C.WINKLER: Die Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft. In: WEINHEIMER, B., I.JUNG, B.GOEDEL: Schilddrüse 1977. Thieme-Verlag Stuttgart (1978) 75
2. BRAY, G.A.: Increased sensitivity of thyroid in iodine depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. J.Clin.Invest. 47 (1968) 1640
3. Bundesanzeiger Jahrgang 32, Nr. 22a (1.2.1980) 19
4. BUTTFIELD, J.H., B.S.HETZEL: Endemic goitre in Eastern New Guinea. Bull.Wld.Hlth.Org. 36 (1967) 243
5. CAMUS, M.M., A.De MAERTELAERE, F.DELANGE, A.M.ERMANS: Determination of thyroid stimulating hormone in dried blood spots. Acta Paed.Belgica 30 (1977) 63
6. DELANGE, F.M., A.M.ERMANS: Endemic goiter and cretinism. Naturally occurring goitrogens. Pharmac.Ther. C. 1 (1976) 57
7. DUNN, J.T., G.A.MEDEIROS-NETO: Endemic goiter and cretinism: Continuing Threats to the World Health. Pan American Health Organization, WHO, 1974, Scientific Publication No. 292.
8. ERHARDT, F., I.MARSCHNER, R.C.PICKARDT, P.C.SCRIBA: Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmunologischen Thyrotropin-Bestimmung. Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 11 (1973) 381
9. ERHARDT, F.W., P.C.SCRIBA: High molecular thyrotropin ("big"-TSH) from human pituitary: Preparation and partial characterization. Acta Endocr. 85 (1977) 698
10. ERMANS, A.M., N.M.MBULAMOKO, F.DELANGE, R.AHLUWALIA: Role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism. Ottawa 1980, Int.Developm.Res.Centre 136e
11. FIERRO-BENITEZ, R., J.RAMIREZ, E.ESTRELLA, J.B.STANBURY: The role of iodine in intellectual development in an area of endemic goiter. In: Endemic Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World Health, DUNN, J.T., G.A.MEDEIROS-NETO, Pan American Health Organization WHO 1974, Scientific Publication No. 292, p. 135.
12. GAITAN, E.: Further research on endemic goiter and cretinism. In: Endemic Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World Health, DUNN, J.T., G.A.MEDEIROS-NETO, Pan American Health Organization WHO, 1974, Scientific Publication No. 292, p.273.

13. GREENWOOD, F.W., W.M.HUNTER, J.GLOVER: The preparation of ^{131}I -labelled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem.J.* 89 (1963) 114
14. HEIDEMANN, P., P.STUBBE: Serum 3,5,3'-triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin in hypothyroid infants with congenital goiter and the response to iodine. *J.Clin. Endocr.* 47 (1978) 189
15. IBBERTSON, H.K., P.D.GLUCKMAN, M.S.CROXSON, L.W.STRANG: Goiter and cretinism in the Himalayas: A reassessment. In: *Endemic Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World Health*, DUNN, J.T., G.A.MEDEIROS-NETO, Pan American Health Organization WHO 1974, Scientific Publication No. 292, p. 129.
16. ILLIG, R.: Neonatal screening for hypothyroidism by TSH determination in dried blood. In: BICKEL, H., R.GUTHRIE, G.HAMMERSEN: *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism*. Springer Verlag Berlin (1980) 179
17. ILLIG, R., C.RODRIGUEZ de VERA RODA: Radioimmunologischer Nachweis von TSH in getrockneten Blutstropfen: mögliche Screening-Methode zur Entdeckung der Hypothyreose bei Neugeborenen. *Schweiz.med.Wschr.* 106 (1976) 1676
18. KLEIN, E., J.KRACHT, H.L.KRÜSKEMPER, D.REINWEIN, P.C.SCRIBA: Klassifikation der Schilddrüsenerkrankungen. *Dtsch.med.Wschr.* 98 (1973) 2249; *Internist (Berlin)* 15 (1974) 181
19. LATHAM, M.C.: The aetiology, prophylaxis and treatment of endemic goitre in Ukinga, Tanzania. *East African Medical Journal* 42 (1965) 489
20. LORENZ, H.-J.: Hypothyreoter Schwachsinn ist verhütbar. Bericht vom Internationalen Symposium für neonatales Screening, Heidelberg 1978. *Selecta* 21 (19.3.1979) 1074
21. MARSCHNER, I., H.DOBRY, F.ERHARDT, T.LANDERSDORFER, B.POPP, C.RINGEL, P.C.SCRIBA: Berechnung radioimmunologischer Meßwerte mittels Spline-Funktionen. *Ärzt.Lab.* 20 (1974) 184
22. MENG, W.: *Schilddrüsenerkrankungen. Pathophysiologie - Diagnostik - Therapie*. 2. Auflage, Gustav Fischer, Jena, 1978. III. Schilddrüse und Schilddrüsenfunktionstest in Abhängigkeit von verschiedenen extrathyreoidalen Faktoren, S. 39.

23. MENG, W.: Schilddrüsenerkrankungen. Pathophysiologie - Diagnostik - Therapie. 2. Auflage, Gustav Fischer, Jena, 1978. V. Die blande Struma, S. 94.
24. MENG, W.: Schilddrüsenerkrankungen. Pathophysiologie - Diagnostik - Therapie. 2. Auflage, Gustav Fischer, Jena, 1978. IX. Die kongenitalen Hypothyreosen, sporadischer und endemischer Kretinismus, S. 186.
25. MIYAI, K., T.OURA: Thyrotropin determination as a screening test for neonatal hypothyroidism. New Engl.J.Med. 294 (1976) 904
26. PEREZ, C., N.S.SCRIMSHAW, J.A.MUNOZ: Technique of endemic goiter surveys. Endemic goiter. Monograph Series No.44, WHO, Genova (1960) 369
27. PRETELL, E.A.: The use of iodized oil. In: Endemic Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World Health, DUNN, J.T., G.A.MEDEIROS-NETO, Pan American Health Organization WHO 1974, Scientific Publication No. 292, p. 278.
28. PRETELL, E.A., P.PALACIOS, L.TELLO, M.WAN, R.D.UTIGER, J.B.STANBURY: Iodine deficiency and the maternal-fetal relationship. In: Endemic Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World Health, DUNN, J.T., G.A.MEDEIROS-NETO, Pan American Health Organization WHO 1974, Scientific Publication No. 292, p. 143
29. QUERIDO, A.: Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques. In: Endemic Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World Health, DUNN, J.T., G.A.MEDEIROS-NETO, Pan American Health Organization WHO 1974, Scientific Publication No. 292, p. 267.
30. SACK, J., O.AMADO, B.LUNENFELD: Thyroxine concentration in human milk, J.Clin.Endocr. 45 (1977) 171
31. SCRIBA, P.C., C.R.PICKARDT: Die blande Struma. In: OBERDISSE, K., E.KLEIN, D.REINWEIN: Die Krankheiten der Schilddrüse. 2. Auflage, Thieme Stuttgart 1980, S. 494
32. SCRIBA, P.C., C.R.PICKARDT: Die blande Struma. In: OBERDISSE, K., E.KLEIN, D.REINWEIN: Die Krankheiten der Schilddrüse. 2.Auflage, Thieme Stuttgart 1980, S. 504
33. SCRIBA, P.C., C.R.PICKARDT: Die blande Struma. In: OBERDISSE, K., E.KLEIN, D.REINWEIN: Die Krankheiten der Schilddrüse. 2.Auflage, Thieme Stuttgart 1980, S.522
34. SCRIBA, P.C.: Jodsalzprophylaxe. Therapiewoche 27 (1977) 4687

35. SCRIBA, P.C.: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der blanden Struma. Med.Welt 29 (1978) 1075
36. SIMILÄ, S., M.KOIVISTO, T.RANTA, J.LEPPÄLUOTO, M.REINILÄ, J.HAAPALAHTI: Serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin concentrations in newborns during the first days of life. Archives of Disease in Childhood 50 (1975) 565
37. THILLY, C.H., F.DELANGE, M.CAMUS, H.BERQUIST, A.M.ERMANS: Fetal hypothyroidism in endemic goiter: The probable pathogenic mechanism of endemic cretinism. In: Endemic Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World Health, DUNN, J.T., G.A.MEDEIROS-NETO, Pan American Health Organization WHO 1974, Scientific Publication No. 292, p. 121.
38. THILLY, C.H., F.DELANGE, J.GOLDSTEIN-GOLAIRE, A.M.ERMANS: Endemic goiter prevention by iodized oil: A reassessment. J.Clin.Endocr. 36 (1973) 1196
39. THILLY, C.H., F.DELANGE, L.RAMIOUL, R.LAGASSE, K.LUVIVILA, A.M.ERMANS: Strategy of goitre and cretinism control in Central Africa. Int.J.Epidem. 6 (1977) 43
40. WOOD, W.G., I.MARSCHNER, P.C.SCRIBA: Tests on free antisera and subsequent development of radioimmunoassay for different reasons of human parathyrene. Horm.Metab.Res. 11 (1979) 309
41. WOOD, W.G., G.STALLA, O.A.MÜLLER, P.C.SCRIBA: A rapid and specific method for separation of bound and free antigen in radioimmunoassay system. J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 17 (1979) 111

Lebenslauf

Als erstes Kind der Eheleute Dr.med. Ernst Kühnlein und Johanna, geb. Nüchter, wurde ich am 21.2.1946 in Erlangen geboren. 1952 wurde ich in Erlangen eingeschult und war nach dem Umzug weiter von 1953 bis 1956 in Nürnberg in der Volksschule. Von 1956 - 1965 besuchte ich das Mädchen-Realgymnasium in Nürnberg, Labenwolfstraße, das ich mit dem Abitur im Juni 1965 abschloß.

Die zweijährige Apotheken-Praktikantenzeit leistete ich in der Rosen-Apotheke, Nürnberg, von 1965 - 1967 ab. Im Herbst 1967 bestand ich das pharmazeutische Vorexamen in Nürnberg. Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Pharmazie-Studium an der Universität Innsbruck und setzte es im Sommersemester 1968 bis zum pharmazeutischen Staatsexamen im November 1971 in Erlangen fort.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 14.8.1973, das medizinische Staatsexamen am 27. Juli 1977.

Am 8.9.1972 heiratete ich Dr. theol. Johannes Triebel. Wir haben 3 Kinder.

Nach dem medizinischen Staatsexamen ging ich mit meiner Familie nach Tandala, Tansania. Dort führte ich von April 1979 bis Februar 1980 die Untersuchungen für die vorliegende Dissertation durch.

